



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0250/2019

Rio de Janeiro, 05 de abril de 2019.

Processo nº 5015631-60.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **15ª Vara Federal do Rio de Janeiro**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ustequinumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, documentos do Hospital Federal Cardoso Fontes e formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO2, págs. 10; 12 a 14; 19 a 22; 24 a 28), emitidos em 07 e 30 de janeiro de 2019, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora, 51 anos, peso 65 quilos, apresenta diagnóstico de **Doença de Crohn, diarreia e dor abdominal**. É descrito cirurgia de urgência por provável apendicite em 1987, porém só realizado diagnóstico de **Doença de Crohn** por terceiros aos **30 anos de idade, dando início então ao tratamento clínico. Doença localizada no intestino delgado, de fenótipo estenosante/fistulizante**, em uso de biológico (Infliximabe) e com indicação cirúrgica em 2015, não realizada. Sem tratamento desde 2017 ocasionando um quadro recente de suboclusão intestinal com **atividade de doença de grau moderado**. Iniciado corticoterapia oral com boa resposta clínica, no entanto na condição de **corticodependente**. Não iniciou Azatioprina por relato de **intolerância prévia** e já com uso anterior de Infliximabe otimizado sem resposta. Houve opção pelo início do **Adalimumabe em julho/2018** com otimização em outubro/2018. **Atualmente mantém atividade de doença e quadro de suboclusão intestinal com suspensão do corticoide apesar da otimização do biológico. Assim, é corticodependente sem resposta a anti-TNFalfa (Infliximabe e Adalimumabe) em doses otimizadas.** Foi relatado que a eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim. **Autora mantém quadro clínico de atividade severa de doença com suboclusão intestinal e febre, mesmo após otimização do tratamento padronizado pelo SUS.** Caso não seja submetida ao tratamento poderá sofrer desde complicações graves como obstrução e perfuração intestinal até o desfecho fatal (com risco de vida), tal a gravidade da doença e difícil manejo terapêutico. Ressalta-se risco de maior atividade da doença que impossibilite inclusive o tratamento cirúrgico indicado em associação a este medicamento solicitado, configurando urgência. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado**, e prescrito, em uso contínuo, o medicamento:

- **Ustequinumabe** – uso endovenoso - dose de ataque (semana 0): aplicar 01 frasco-ampola com 130mg/26mL diluído IV em 1 hora.
- **Ustequinumabe** – uso subcutâneo - dose de manutenção (semana 8): aplicar 01 seringa preenchida com 90mg/1mL/ subcutâneo. Em seguida



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

será feita reavaliação clínica para estimar continuidade do tratamento.

II - ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
7. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, contém as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) visando superar a fragmentação da atenção e da gestão nas Regiões de Saúde e aperfeiçoar o funcionamento político-institucional do SUS com vistas a assegurar ao usuário o conjunto de ações e serviços que necessita com efetividade e eficiência.
8. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, **fistulosa** e **fibroestenossante**. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. É uma doença não curável clinicamente ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico¹.

DO PLEITO

1. O **Ustequinumabe** um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. **Ustequinumabe** de uso intravenoso 130mg/26mL e subcutâneo 90mg/1mL está indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias².

2. A **aplicação medicamentosa** consiste no ato de administrar medicamentos, por paciente, independente da quantidade de medicação administrada, prescritos nas consultas/atendimentos, incluindo as consultas/atendimentos realizadas no domicílio³.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente informa-se que o medicamento pleiteado **Ustequinumabe possui indicação clínica que consta em bula**² para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **Doença de Crohn**, conforme consta em documentos médicos (Evento 1_ANEXO2, págs. 10; 12; 19; 22; 24 a 28).

2. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cabe informar que **Ustequinumabe foi incorporado ao SUS para a segunda etapa de tratamento após a falha da primeira etapa, segunda linha de tratamento da psoríase**, doença que difere do quadro clínico descrito para a Autora, conforme disposto na **Portaria SCTIE/MS nº 53 de 30 de outubro de 2018**⁴. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁵, há um prazo de 180 dias, a partir da data da publicação, para efetivar a oferta desse

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Subsecretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº14, de 28 de novembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2019.

²Bula do medicamento Ustequinumabe (Stelara®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fm/visualizarBula.asp?pNuTransacao=2098242019&pIdAnexo=11066400>. Acesso em: 01 abr. 2019.

³ SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento: Administração de medicamentos na atenção especializada. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0301100012/01/2017>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

⁴ Portaria SCTIE/MS nº 53, de 30 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar o ustequinumabe na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2019.

⁵Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em 3



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

medicamento no SUS. Portanto, o Ustekinumabe ainda não está disponível para o tratamento de pacientes com Psoríase.

3. Para o tratamento da **Doença de Crohn**, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta N° 14, de 28 de novembro de 2017¹, a qual dispõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da referida patologia. Em virtude disso, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os medicamentos: Mesalazina 400mg e 500mg (comprimido), Sulfassalazina 500mg (comprimido), Infliximabe 10mg/mL (solução injetável), Adalimumabe 40mg (injetável), Certolizumabe pegol 200mg/mL (injetável), Azatioprina 50mg (comprimido) e Metotrexato 25mg/mL (solução injetável).

4. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ verificou-se que a Autora está cadastrada no CEAF para o recebimento do medicamento Adalimumabe 40mg (injetável), tendo efetuado a última retirada, em 28 de dezembro de 2018, no polo RioFarmes.

5. O tratamento da Doença de Crohn é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, Mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. Destaca-se que pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da Sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasia sanguínea, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar Mesalazina (4 g/dia, por via oral). Cabe ressaltar que as evidências mostram benefício apenas marginal da Mesalazina na doença de Crohn, sendo alguns estudos demonstraram ineficácia frente a placebo. A Sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que corticosteroides. No tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o Adalimumabe é superior ao Certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o Infliximabe é provavelmente superior ao Adalimumabe e ao Certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica¹.

6. Nas duas últimas décadas houve a emergência de uma classe importante de fármacos conhecidos como agentes anti-necrose tumoral alfa (anti-TNF) para o tratamento da doença de Crohn. Contudo, ausência de resposta primária ou secundária a esses agentes tem sido detectada em uma proporção significativa de pacientes. Agentes biológicos que tem como alvo a via IL-12/23, como o Ustekinumabe, podem ser utilizados no manejo da Doença de Crohn refratária⁶.

saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 01 abr. 2019.

⁶SIMON E.G., GHOSH S., IACUCCI M., et al. Ustekinumabe for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? Therapeutic Advances in Gastroenterology, v. 9, n. 1, p. 26-36, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699281/>> Acesso em: 01 abr. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

7. Um estudo clínico com 703 pacientes concluiu que o **Ustequinumabe** induziu resposta e remissão em pacientes com **doença de Crohn moderada a grave, refratária a antagonistas do TNF, ou terapia convencional**. Entre os pacientes que tiveram uma resposta à indução intravenosa, o **Ustequinumabe** subcutâneo administrado na dose de 90mg a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas foi mais eficaz do que o placebo para manter a remissão⁷.
8. Ainda em estudo prospectivo aberto, não controlado, para avaliar a eficácia do **Ustequinumabe** na resposta clínica, remissão clínica e bioquímica de pacientes com Doença de Crohn moderada/grave, que tiveram falha à terapia anti-TNF, realizado de novembro de 2017 a maio de 2018, pacientes foram avaliados na indução e até 24 semanas do tratamento. As seguintes variáveis foram analisadas: resposta e remissão clínica (avaliado pelo Índice de Harvey Bradshaw), queda dos níveis fecais de calprotectina e dos níveis séricos proteína C reativa. Conclusão: Ustequinumabe associou-se à melhora clínica e bioquímica em pacientes com doença de Crohn refratária à terapia anti-TNF⁸.
9. Diante do exposto e tendo em vista o relato médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 10; 12; 19; 22; 24 a 28), cumpre informar que o **Ustequinumabe representa, neste caso, uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do quadro clínico da Autora**.
10. Eucida-se que no regime de tratamento da **Doença de Crohn**, a primeira dose de **Ustequinumabe** é administrada por via intravenosa. A primeira administração subcutânea de 90mg deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea podem receber uma segunda dose subcutânea. Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. Desta maneira, os pacientes podem receber posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas, de acordo com o julgamento clínico. **Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na Semana 16 ou 16 semanas após a mudança para a dose a cada 8 semanas²**. Assim, destaca-se a **importância da Autora realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que pode sofrer alterações**.
11. Por fim, quanto à **aplicação do medicamento Ustequinumabe**, informa-se que **está coberto pelo SUS**, conforme Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde - SUS (SIGTAP), na qual consta: **administração de medicamentos na atenção especializada**, sob o código de procedimento: 03.01.10.001-2. Ressalta-se que a Autora é acompanhada pelo **Hospital Federal Cardoso Fontes** (Evento 1_ANEXO2, págs. 10; 12 a 14; 19 a 22 e 28), unidade de saúde pertencente ao SUS. Assim, após a aquisição do referido medicamento, cabe esclarecer que **é de responsabilidade da referida instituição realizar a administração do mesmo, ou ainda, em caso de impossibilidade de atendimento da demanda, tal unidade é responsável pelo encaminhamento da Autora a uma unidade de saúde apta em atendê-la**. Ademais, foi prescrito iniciar a dose de ataque (semana 0): aplicar 01 frasco-ampola com 130mg/26mL diluído I.V. em 1 hora, e na dose de manutenção (semana 8): aplicar 01 seringa preenchida

⁷ MACDONALD J, K, NGUYEN T. M., KHANNA R., TIMMER A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007572.pub3/full>>. Acesso em: 01 abr. 2019.

⁸ PARRA, R.P. et al. Ustequinumabe no tratamento da Doença de Crohn moderada a grave refratária ao tratamento anti-TNF. J coloproctol (rio j). 2018;38(s 1):1-113. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2237936318301485?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 abr. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

com 90mg/1mL/ subcutâneo. Em seguida será feita reavaliação clínica para estimar continuidade do tratamento.

É o parecer.

À 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA NORA RASTOS

Farmacêutica
CRE-RJ 14680

VIRGINIA S. PEDREIRA

Enfermeira
COREN-RJ 321.417

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO
SORIANO
Médica
CRM RJ 52.85062-4

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 14617
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARQ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

ESTADO DO RIO DE JANEIRO